

SUATU KAJIAN MOLEKULER KETERGANTUNGAN NIKOTIN

AGUSTINA SETIAWATI

Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta

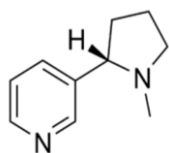
Abstract: *Nicotine, a simple chemical substance from tobacco, stimulates addiction by neuroadaptation inducing rewards system in human brain. Molecular mechanism of nicotine addiction in rewards system are mediated by nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) and activate dopaminergic neuron. Thus, nicotine addiction are also induce other neurotransmitter and hormone release: norepinephrine, serotonin, opioid, glutamate and monoamine oxidase.*

Keywords: *nicotine, addiction, rewards system.*

1. Pendahuluan

Merokok merupakan penyebab kematian utama yang dapat dicegah di negara berkembang (WHO, 1997). Hampir 5 juta kematian prematur disebabkan oleh rokok. Apabila permasalahan ini terus berlanjut maka pada tahun 2030, rokok membunuh seperenam populasi (De Biasi *and* Salas, 2008). Penghentian kebiasaan merokok masih sulit dilakukan karena adanya efek adiktif dari senyawa-senyawa yang terkandung dalam tembakau. Dalam tembakau terdapat kurang lebih 3000 senyawa, tetapi yang menimbulkan efek adiktif paling kuat adalah nikotin (Mycek *et al.*, 2001; Dani *and* Harris, 2005). Nikotin yang masuk dalam tubuh dapat menimbulkan ketergantungan yang cepat dan hebat dengan menimbulkan gejala iritabel, kejang, gelisah, sulit konsentrasi, sakit kepala dan tidak bisa tidur (Mycek *et al.*, 2001).

Nikotin merupakan senyawa golongan alkaloid yang dihasilkan oleh tembakau



Gambar 1. Struktur molekul nikotin

(Gambar 1). Nikotin sangat larut lipid sehingga mudah diabsorpsi pada mukosa mulut, paru, mukosa pencernaan dan kulit. Nikotin dapat melewati plasenta dan diekskresikan melalui air susu bagi ibu yang menyusui. Rokok umumnya mengandung 6-8 mg nikotin. Dosis letal akut nikotin adalah 60 mg. Lebih dari 90 % nikotin diisap dari asap yang diabsorpsi. Klirens nikotin berasal dari paru dan hepar (Mycek *et al.*, 2001). Dalam hepar, nikotin di oksidasi menjadi metabolit utamanya, yaitu kotinin dengan $t_{1/2}$ 19 jam (Tjay *and* Rahardja, 2002) dan diekskresikan paling banyak melalui urin. Toleransi terhadap efek toksik nikotin terjadi cepat dan sering terjadi setelah penggunaan dimulai (Mycek *et al.*, 2001).

Efek perifer nikotin cukup kompleks. Stimulasi ganglion simpatik dan medula adrenal meningkatkan tekanan darah dan nadi. Penggunaan tembakau berbahaya pada pasien hipertensi. Pasien dengan penyakit vaskular perifer mengalami eksaserbasi gejala setelah merokok. Vasokonstriksi akibat nikotin dapat menurunkan aliran darah, mempengaruhi pasien angina. Stimulasi ganglia parasimpatik juga

meningkatkan aktivitas motorik pencernaan. Pada dosis tinggi, tekanan darah turun dan aktivitas saluran pencernaan dan otot kandung kemih berhenti akibat penghambatan nikotin pada ganglia parasimpatik (Mycek *et al.*, 2001). Nikotin dapat menyebabkan iritasi dan tremor tangan pada susunan saraf pusat, kenaikan kadar berbagai hormon dan neurohormon dopamin dalam plasma. Nikotin juga dapat menyebabkan mual dan muntah, meningkatkan daya ingat, perhatian dan kewaspadaan, mengurangi sifat mudah tersinggung dan menurunkan berat badan (Tjay *and* Rahardja, 2002).

Ketergantungan suatu obat dapat didefinisikan sebagai keadaan dimana obat dapat mengontrol perilaku. Ciri-ciri utama ketergantungan obat antara lain penggunaan obat yang menimbulkan efek psikoaktif dan adanya sistem *rewards pathway* yang mempengaruhi perilaku pengguna (Kotlyar *and* Hatsukami, 2002). Pada saat pemaparan nikotin, dopamin dalam otak meningkat sehingga memperkuat stimulasi otak dan mengaktifkan *rewards pathway*. *Rewards system* inilah yang menimbulkan keinginan untuk menggunakan nikotin kembali dan memicu ketergantungan fisik terhadap nikotin terjadi cepat dan hebat. Apabila *rewards pathway* dalam otak telah aktif maka penghentian obat menimbulkan gejala iritabel, kejang, gelisah, sulit konsentrasi, sakit kepala dan tidak bisa tidur (Mycek *et al.*, 2001). Inilah yang menyebabkan penghentian merokok masih sulit untuk dilakukan.

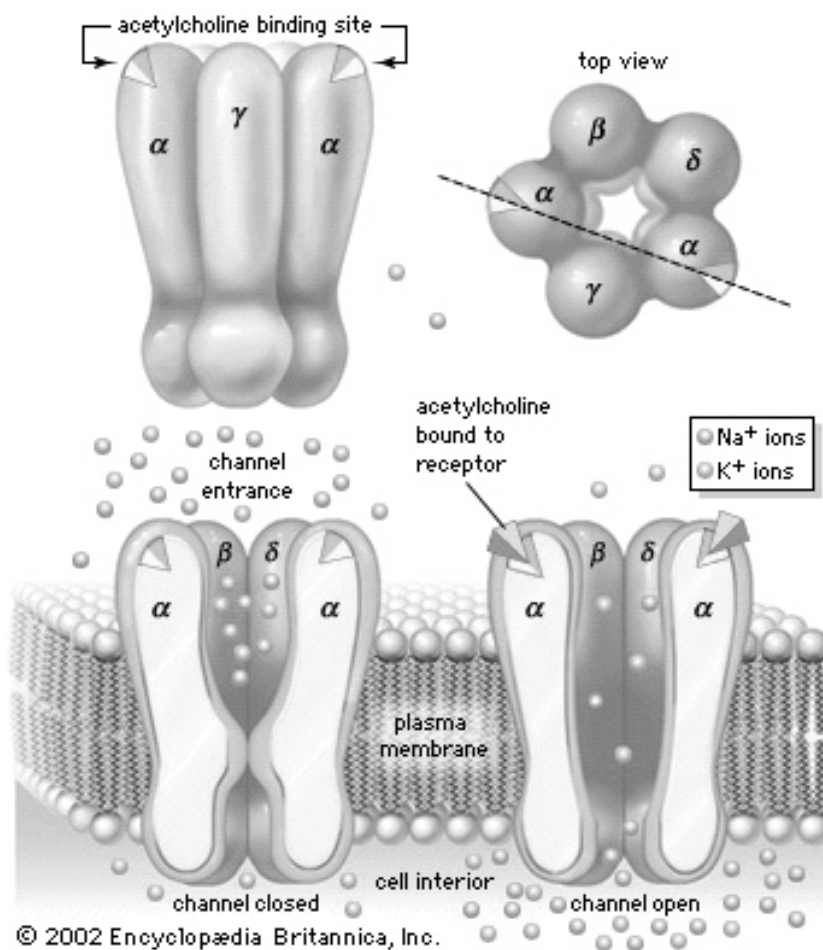
2. Mekanisme molekuler ketergantungan nikotin

2.1. Mekanisme utama melalui saraf kolinergik

Potensi obat yang menyebabkan ketergantungan umumnya ditentukan oleh *reinforcing effect* dan kecepatan obat menembus otak. Semakin cepat suatu obat menembus otak maka semakin besar potensi obat tersebut menimbulkan ketergantungan (Stratton *et al.*, 2001). Ketika menghisap rokok, nikotin masuk dalam aliran darah melalui organ paru-paru dan mencapai otak lebih cepat dibandingkan obat yang diberikan secara intravena (Mukherjee, 2003).

Nikotin terikat sebagai agonis pada reseptor kolinergik yaitu asetilkolin nikotinik (nAChR) yang terletak pada otak, ganglia otonom dan *neuromuscular junction* (Nestler *et al.*, 2001; Kotlyar *and* Hatsukami, 2002). nAChR adalah reseptor pentamer yang terhubung kanal ion (Dani *and* Bertrand, 2007). AChR pada sel saraf terdiri dari sub unit α_x dan β_y . Reseptor ini terhubung dengan kanal ion Na sehingga aktivasi reseptor ini kemudian memasukkan ion Na kedalam sel dan mengaktifkan reseptor kanal ion Ca pada retikulum sarkoplasmik (sel otot) dan retikulum endoplasmik (sel saraf) sehingga ion Ca menuju ke sitosol, menimbulkan kontraksi (Nestler *et al.*, 2001).

Nikotin terikat secara selektif sebagai agonis pada nAChR yang terletak pada ganglia otonom yang tersusun dari sub unit $(\alpha 3)_2 (\beta 4)_3$ dan otak $(\alpha 4)_2 (\beta 2)_3$ (Gambar 2) (Dani *and* Harris, 2007; De Biasi *and* Salas,



Gambar 2. Reseptor asetilkolin nikotinik (nAChR).

2008). Ikatan ini menginduksi eksitasi pre-sinaptik dan post-sinaptik dan meningkatkan permeabilitas ion Na^+ , Ca^{2+} dan K (De Biasi and Salas, 2008). Efluks kation-kation tersebut memicu polarisasi sel dan memperantarai pelepasan neurotransmitter dari daerah presinaptik (Rosenthal *et al.*, 2011); salah satunya adalah dopamin di daerah *nucleus accumbens* (NAc) (Van Andel *et al.*, 2003). Pelepasan hormon dan neurotransmitter tersebut memodulasi subyektifitas, kognitif dan efek perilaku yang berhubungan dengan merokok (Kotlyar and Hatsukami, 2002).

Efek ketergantungan nikotin dipengaruhi oleh genetik. nAChR dalam otak

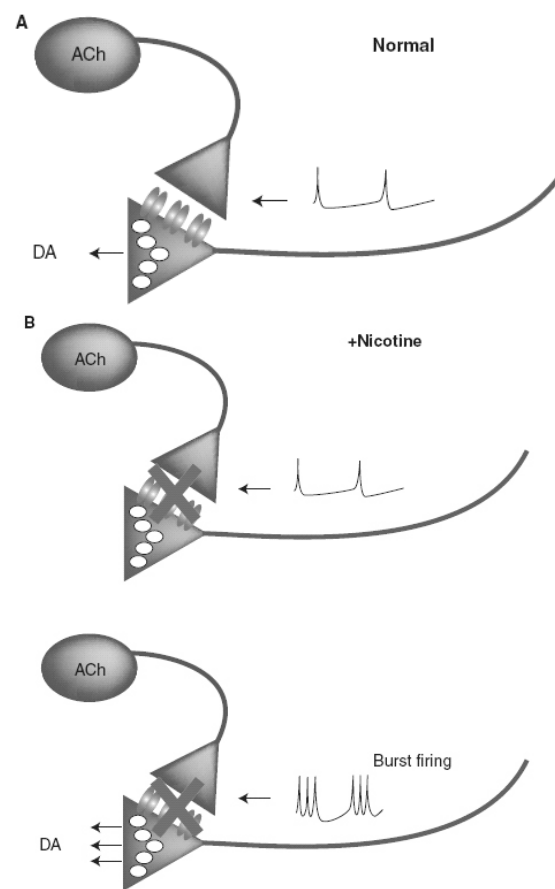
terdiri dari lima (5) sub unit yang dikode oleh 17 gen: 9 gen mengkode sub unit α dan 3 gen mengkode sub unit β . Kombinasi yang berbeda dari sub unit nAChR mempunyai efek farmakologis yang berbeda dan terletak pada daerah otak yang berbeda. Penelitian menunjukkan sub unit $\alpha 4$ dan $\beta 2$ paling berpengaruh terhadap sensitifitas nikotin dan efek pengaruh perilaku nikotin (Rosenthal *et al.*, 2011).

2.2. Mekanisme melibatkan saraf dopaminergik

Nikotin, seperti obat yang sering disalahgunakan lainnya, menginduksi *dopamine rewards system* dan meningkatkan

neurotransmitter dopamin pada daerah *nucleus accumbens* (NAc). Dopamin inilah yang bertanggung jawab terhadap efek ketergantungan dan stimulan nikotin (Mukherjee, 2003). Nikotin yang terikat pada nAChR sub unit $\alpha 4\beta 2$ mengeksitasi saraf dopaminergik melalui depolarisasi (Dani and Harris, 2007). Depolarisasi ini disebabkan karena masuknya ion Na^+ , K^+ dan Ca^{2+} . Ion Ca^{2+} dalam sel menginduksi kontraksi otot dan pelepasan berbagai neurotransmiter dan hormon (Ikawati, 2004). Sistem dopaminergik yang dipengaruhi oleh nikotin adalah dopamin pada jalur mesokortikolimbik yaitu pada daerah *vental tegmental area* (VTA), *prefrontal cortex* (PFC) *nucleus accumbens* (NAc) (Dani and Harris, 2007). Pelepasan dopamin pada jalur mesokortikolimbik inilah yang berperan dalam tingkah laku dan menyebabkan efek ketergantungan terhadap obat-obat psikostimulan, termasuk nikotin (Dani and Harris, 2007; De Biasi and Salas, 2008).

Asetilkolin yang dilepaskan mengaktivasi saraf dopaminergik untuk melepaskan dopamin pada daerah postsinaptik. Nikotin selain bertindak sebagai agonis juga menyebabkan desensitisasi nAChR karena nAChR tidak berikatan dengan asetilkolin sehingga menurunkan pelepasan dopamin. Pada kondisi *burst firing*, dopamin yang dilepaskan lebih banyak dibandingkan dengan kondisi normal (Gambar 3) (McGehee, 2006).



Gambar 3. A. Asetilkolin yang dilepaskan oleh presinaptik sel saraf kolinergik menginduksi pelepasan dopamin. B. Pengaruh nikotin terhadap pelepasan nikotin (McGehee, 2006)

2.3 Mekanisme ketergantungan nikotin yang lain melibatkan:

2.3.1. Norepinefrin

Nikotin dapat meningkatkan pelepasan norepinefrin pada daerah susunan saraf pusat. Norepinefrin dapat memodulasi fungsi dopamin pada otak tengah (De Biasi and Salas, 2008). Ketergantungan terhadap nikotin dapat mengubah norepinefrin pada hipotalamus dan korteks (De Biasi and Salas, 2008).

2.3.2. Serotonin

Serotonin merupakan neurotransmitter yang terlibat dalam berbagai penyakit yang luas cakupannya seperti: depresi, fobia, skizofrenia, gangguan panik dan obesif-konvulsif. Serotonin dan reseptornya terdapat pada sistem saraf pusat maupun perifer dan juga dijumpai pada usus, sistem kardiovaskuler dan darah (Ikawati, 2001). Serotonin (5-HT) juga berpengaruh terhadap efek ketergantungan nikotin dengan meningkatkan pelepasan serotonin pada korteks, hipopocampus, striatum, hipotalamus dan sumsum tulang belakang. Saraf dopaminergik juga dipengaruhi sistem norepinefrin ini. Pada pasien yang kecanduan nikotin dan amfetamin ditemukan penurunan transmisi saraf serotoninergik. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa 5-HT mengaktifkan penghambatan autoreseptor 5-HT_{1A} sehingga menurunkan pelepasan 5-HT pada otak depan dan jalur mesolimbik (De Biasi and Salas, 2008). Nikotin menurunkan dan meningkatkan kadar serotonin dalam otak tergantung konsentrasi dan pola pemberian. Peningkatan serotonin menimbulkan efek kejang dan gejala ketergantungan nikotin stadium awal. Mekanisme ketergantungan yang diperantarai oleh peran serotonin dihambat oleh antagonis serotonin (5-HT₃) (Jones and Benowitz, 2002).

2.3.3. Reseptor Opioid

Reseptor opioid ada 3 macam antara lain; *mu*, *delta* dan *kappa* (MOR, DOR dan KOR). Obat yang mengaktivasi MOR, DOR atau

keduanya berhubungan dengan efek ketergantungan terhadap obat tersebut, sedangkan KOR tidak dihubungkan dengan efek tersebut. Agonis MOR dan DOR menginduksi pelepasan dopamin pada nucleus accumbens melalui modulasi kolinergik, sedangkan KOR mempunyai efek sebaliknya. Pemberian nikotin akut dapat meningkatkan pelepasan opioid endogen dan pemberian kronis padat meningkatkan ekspresi MOR pada striatum dan VTA. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa opioid reseptor terlibat dalam efek ketergantungan nikotin (McGehee, 2006).

2.3.4. Glutamat

Nikotin bekerja pada reseptor pre-sinaptik dapat meningkatkan pelepasan glutamat pada beberapa daerah otak antara lain; *vental tegmental area* (VTA), *prefrontal cortex* (PFC) *nucleus accumbens* (NAc). Glutamat yang dilepaskan terikat pada reseptor glutamat baik yang bersifat metabotropik maupun ionotropik. Reseptor glutamat tersebut terletak pada postsinaptik saraf dopaminergik sehingga dapat meningkatkan pelepasan dopamin (De Biasi and Salas, 2008). Reseptor glutamat metabotropik sub tipe yang lain juga berpengaruh terhadap sindrom ketergantungan nikotin (De Biasi and Salas, 2008).

2.3.5. Mono Amine Oxidase (MAO)

Dalam tembakau rokok, selain terdapat nikotin sebagai senyawa utama yang menyebabkan ketergantungan juga terdapat senyawa lain yang bersifat sebagai

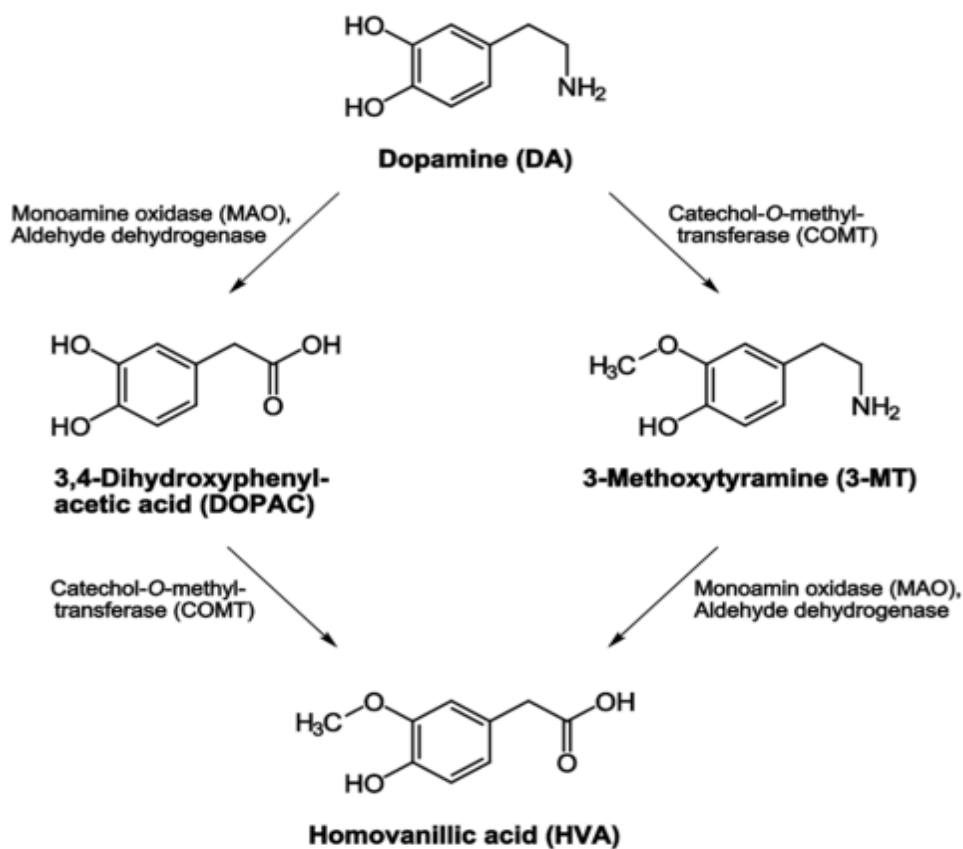
Monoamine Oksidase Inhibitor (MAOi). MAOi yang menghambat aktivitas baik monoamine oksidase-A maupun B sehingga meningkatkan dopamin dan norepinefrin pada sinaps. Efek tersebut dapat meningkatkan efek ketergantungan nikotin (De Biasi *and* Salas, 2008; Benowitz, 2008). MAO adalah enzim yang mendegradasi dopamin yang telah di-*re uptake* menjadi asam homovanilat (Gambar 4), apabila enzim ini dihambat maka konsentrasi dopamin pada otak tinggi. Penghambatan aktivitas MAO berperan penting terhadap efek ketergantungan nikotin karena dapat meningkatkan kadar dopamin dalam otak (Rosenthal *et al.*, 2011).

3. Kesimpulan

Efek ketergantungan nikotin diperantarai *rewards pathway* di otak yang melibatkan jalur molekuler yang paling dominan adalah aktivasi nAChR sehingga mengaktifkan saraf dopaminergik pada daerah *nucleus accumbens* (NAc).

Daftar Pustaka

Biuret, LJ, Stizel, JA., Wang, JC., Hinrich, AL., Gruzca, RA., Xuei, X., Saccone, NL., Bertelsen, S., Fox, L., Horton, WJ., Breslau, N., Budde, J., Clininger, CR., Dick, DM, Hatsukami, D, Hesselbrock, V., Johnson, EO., Kramer, J., Kuperman, S., Madden, PAF, Mayo, K., Nurnberger, JJr, Pomerleau, O., Porjesz, B., Reyes, O., Schuckit, M., Swan, G., Tischfield, JA., Edenberg, HJ., Rice, JP, Goate, AM., 2008, Variant in Nicotinic Reseptor and Risk for Nicotine Dependence, *Am j Psychiatry*, 165:1163-1171



Gambar 4. Skema degradasi dopamine (Tjay *and* Rahardja, 2002). Nikotin menghambat enzim MAO sehingga kadar dopamin pada otak.

- Benowitz, NL., 1999, Nicotine Addiction, *Prim Care*, 26:611-631
- Benowitz, NL., 2008, Neurobiology of Nicotine Addiction: Implication for Smoking Cessation Treatment, *The American Journal of Medicine*, 121(4A):S3-S10
- Berrettini, W., 2008, Editorial :Nicotine Addiction, *Am.J Psychiatry*, 165(9): 1089-1092.
- CADTH, 2007, Nicotine Vaccines for Smoking Cessation, *Issues in Emerging Health Technologies*, Canada
- Caron, L., Karkazis, K., Raffin, TA., Swan, G. Koenig, BA, 2005, Nicotine Addiction through a Neurogenomic Prism: Ethics, Public Health and Smoking, *Nicotine and Tobacco Research*, 7(2): 181-197
- Chiara, G.D., 1997, Neurotransmitter Review, *Alcohol and Research World*, 21(2):108-113
- Damaj, ECK, Siu, CK., Sellers, M., Tyndale, RF and Martin, BR, 2006, Inhibition of Nicotine Metabolism by Methoxsalen: Pharmacokinetic and Pharmacological Studies in Mice, *American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*.
- Dani, JA. And Harris, RA., 2005, Review: Nicotine Addiction and Comorbidity with Alcohol Abuse and Mental Illness, *Nature Neuroscience*, 8(11): 1465-1465-1470.
- Dani, JA and Bertrand, D., 2007, Nicotinic acetylcholine Receptors and Nicotinic Cholinergic Mechanism of Central Nervous System, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 47(1): 699-729
- De Biasi, M. and Salas, M., 2008, Minireview: Influence of Neuronal Nicotinic Receptors over Nicotina Addiction and Withdrawal, *Society for Experimental Biology and Medicine*, 233:917-929.
- Feng, Y., 2004, A Common haplotype of the Nicotine Acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit gene is associated with vulnerability to nicotine addiction in men, *Am J Hum Genet*, 75 (7):112-121
- Gutkin, BS., Dehaene, S. and Changeux, 2005, A Neurocomputational Hypothesis for Nicotine Addiction, *PNAS*, 103(4): 1106-1111.
- Ikawati, Z., 2004, Pengantar Farmakologi Molekuler, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta, p 60-61
- Jones, RT and Benowitz, NL., 2002, *The Fifth Generation of Progress: Therapeutics for Nicotine Addiction*, American College of Neuropsychopharmacology, California, p1533-1543
- Kotlyar, M and Hatsukami, DK., 2002, Managing Nicotine Addiction, *Journal of Dental Education*, 66(9): 1061-1073.
- Mansvelder, HD., Fagen, ZM, Chang, B., Mitchum, R., McGehee, DS, 2007, Bupropion Inhibits the Cellular Effect of Nicotine in the Ventral tegmental Area, *Biochem Pharmacol*, 74(8): 1283-1291
- Mc Gehee, 2006, Nicotinic and Opioid Receptor Interaction in Nicotine Addiction, *Molecular Intervention*, 6(6):311-314
- Mukherjee, R.J.K., 2003, Biological Basis of Nicotine Addiction, *Indian Journal of Pharmacology*, 35: 281-289.
- Murphy, RV and Brown, KM, 2005, Nicotine 5'-Oxidation and Methyl Oxidation by P450 2A Enzyme, *Drug Metab Dispos*, 33: 1166-1173
- Mycek, MJ., Harvey, RA., Champe, PC and Fisher, BD, 2001, *Farmakologi: Ulasan Bergambar*, Edisi 2, New Jersey, p. 101-103.
- Nestler, E.J, Hyman, S.E and Melanka, R.C., 2001, *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Medical Neuroscience*, McGraw-Hill Company, New York, p 358-361
- NIDA, 2006, Tobacco Addiction, *Research Report Series*, US Department of Health and Human Services.
- Rosenthal, D.G., Weitzman, M., Benowitz, N.L., 2011, Nicotine addiction: Mechanism and Consequences, *International Journal of Mental Health*, 40(1): 22-38.
- Schoedel, KA, Seller, EM and Tyndale, RF, 2001, Induction of CYP2B1/2 and Nicotine Metabolism by Ethanol rat Liver but not Rat Brain, *Biol Pharmacol*, 62: 1025-1036
- Siswandono and Soekardjo, B., 2000, *Kimia Medisinal*, Airlangga University Press, Surabaya, p 83.
- Stratton, K., Shetty, P., Wallace, R., Bondurant, S., 2001, Clearing the Smoke: assessing the science base for tobacco harm., Institute of Medicine, Washington DC, National Academy Press.
- Tjay and Rahardja, 2002, Obat-obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya, Edisi V, PT. Gramedia, Jakarta.
- Van Anel, I., Rambali, B., Van Amsterdam, Wolterink, G., Van Aerts, LAGJM., Vleeming, W., 2003, Nicotine Addiction, RIVM report
- WHO, 1997, *Tobacco or Health*, A Global Status Report, Geneva
- Zhang, W., Kilicarsan, T., Tyndale, RF., Sellers, EM., 2001, Evaluation of Methoxsalen, Translucypromine and Tryptamine as Specific and Selective CYP2A6 Inhibitors in vitro, *Drug Metab Dispos*, 29: 897-902
- Zwar, N., Bell, J., Peters, M., Christie, M. and Mendelsohn, C., 2006, Literature review: Nicotine and Nicotine Replacement Therapy-the Fact, *Australian Pharmacist*, 25(12): 969-973.